

ANNÉE 1972

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'État

par

M. Christian GILLET

né le 27 Juillet 1946 à Le BAILLEUL (Sarthe)

Présentée et soutenue publiquement le

5 7 JAN. 1972

Contribution à l'étude de la maladie de Parkinson
chez le sujet âgé de plus de 70 ans
et à son traitement par la L-DOPA

Président : Monsieur le Professeur MENARD



FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE ANGERS

Section Médecine : Rue Haute de Reculée

Section Pharmacie : 16, bd Daviers

--oOo--

Doyen : M. RENIER 19, rue La Fontaine

Assesseurs : M. GERMAIN (Phcie) 18, Quai des Carmes
M. DESNOS (Méd.) 26, rue du Dr Guichard
M. PILLET (Méd.) 18, rue de Létenduère
Mlle QUERO (Phcie) 90, av. Charles de Gaulle
92 NEUILLY/SEINE

Doyen honoraire M. ROUCHY 1, place de Lorraine

Professeurs honoraires

M. AMSLER 8, rue de Bel Air
M. DAVID 6, rue de la Gare
M. HY 4 bis, rue Hanneloup
M. ROUSSEAU 12, bis rue des Arènes
M. MARTIN 17, rue Hanneloup

Professeurs Titulaires

MM.	COTTIN	Chimie Générale
	DELAITRE	Clinique Médicale infantile
	DESJOBERT	Pharmacie Chimique
	FRESSINAUD	Clinique Médicale B
	GERMAIN	Botanique & Cryptogamie
	GOYER	Clin. Chirurgicale B
	GUERIN	Biophysique Médicale
	GUNTZ	Anatomie
	HERISSET	Matière Médicale
	HERMANN	Clin. Ophtalmologique
	JOLIVET	Chimie Analytique
	LAFARGUE	Pharmacie Galénique
	MENARD	Hygiène et Méd. Sociale
	NAULLEAU	Clin. Chirurgicale A
	OURY	Clin. Pneumo-Phtisiologique
	PERREAU	Clin. Médicale A
	REBEL	Histologie-embryologie
	RENIER	Clin. Rhumatologique
	ROUCHY	Clin. Gynécologique et Obstétric
	ROGNON	Pathologie chirurgicale
	SIMARD	Anatomie Pathologique.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545934_0025

Professeur titulaire à titre personnel

M. HOCQUET Parasitologie

Professeurs sans chaire

MM. BONNIOT Clin. Médicale B
JOUBAUD Méd. générale et expérim.
PERTUS Urologie
PARSY O.R.L.
TADEI Méd. générale et Cardiologie

Agrégés

GODLEWSKI Neurologie
TESTARD Pédiatrie

Maitres de Conférences Agrégés.

ALLAIN Pharmacologie
AUGEREAU Pharmacologie
BREGEON Rhumatologie
CAYEUX Bactériologie
CARON Electroradiologie
Mme CAVELLAT Anesthésie-Réanimation
M. CAVELLAT J.F. Anesthésie-Réanimation
COULLAUD Physiologie
DESNOS O.R.L. -Endoscopie
EMILE Neurologie
FRESNEAU Médecine Interne
GIRAULT Biochimie Médicale
GROSIEUX Gynéco-Obstétrique
HUREZ Hématologie Immunologie
HUYGHUES-
DESPOINTES Biochimie Médicale
LARRA Histologie Embryologie
LARGET-PIET Pédiatrie Génétique
LE LIRZIN Gynécologie-Obstétrique
PILLET Anatomie
PILLOT Bactériologie
PLANE Chirurgie Générale
Mlle PRELOT Physiologie Zoologie
Mlle QUERO Microbiologie
M. RIBERI Médecine Interne
Mme SCHNITZLER Dermatologie-Vénérologie.

Délégués dans les fonctions de maitres de Conférences

MM. MARTIN FRERE Chimie Génér. et Minérale
THUILLIER Chimie Biologique
VALTON Médecine Légale
WARTEL Psychiatrie
ACHARD Réanimation Médicale

Agègè libre
THUAU

Médecine Interne

Agègè libre

Médecine Interne

Agègè libre

Médecine Interne

Agègè libre

Médecine Interne

Par délibération en date du 28 Janvier 1966, la Faculté a
arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront
présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs
et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Femme,
Avec toute ma tendresse.

A mes fils,
Christophe et David.

A mes Parents,
Avec toute mon affection

A mes Beaux-Parents;
Ma seconde Famille.

A tous mes frères et soeurs,
et spécialement Madame J.Y. AUBIN
à qui nous devons la réalisation
pratique de ce travail.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur MÈNARD
Professeur d'Hygiène et Médecine sociale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Il nous a fait l'honneur d'accepter de
présider cette thèse

Qu'il trouve ici l'expression de notre
profond respect et de notre gratitude.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Agrégé FRESNEAU
Professeur agrégé de Médecine Interne
et Thérapeutique
Médecin des Hopitaux.

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.
Nous le remercions très sincèrement du profit
que nous avons tiré de sa grande expérience
médicale et humaine, ainsi que des conseils
qu'il a bien voulu nous prodiguer par la
réalisation de ce travail.
Qu'il veuille trouver ici le témoignage de
notre respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé EMILE
Professeur agrégé de Neurologie
Médecin des Hopitaux.

que nous remercions vivement
de nous avoir permis de pouvoir
disposer des expérimentations sur
la L. DOPA réalisées dans son service.

Monsieur le Professeur Agrégé BREGEON

Professeur agrégé de Rhumatologie

Médecin des Hopitaux.

Nous le remercions d'avoir
accepté de faire partie de
notre jury.

Nous lui exprimons notre
profonde reconnaissance.

PLAN GENERAL

I INTRODUCTION

II LE PARKINSON DU SUJET AGE :

1 - Présente les mêmes signes caractéristiques que le Parkinson du sujet jeune .

2 - Aspects Etiologiques

3 - Traits particuliers au sujet âgé - Evolution .

4 - Les états frontières .

5 - Le diagnostic différentiel .

III CONCEPTIONS PHYSIO-PATHOGENIQUES ACTUELLES

1 - Quelques éléments de neurophysiologie classique .

2 - Hypothèses physio-pathogéniques propres à chaque symptôme .

3 - Le métabolisme de la dopamine .

IV ANATOMO-PATHOLOGIE DES SYNDROMES PARKINSONIENS

V RAPPEL DES TRAITEMENTS

1 - Les traitements classiques

- 1 Médicaux - alcaloïdes des solanés
 - antiparkinsoniens de synthèse
 - les adjuvants

2 Chirurgicaux

2 - Les traitements modernes

1 L'Amantadine

2 la L.DOPA.

VI OBSERVATIONS

1 - Méthodologie et conduite du traitement

2 - Résultats

3 - Discussion des résultats

VII CONCLUSION

VIII BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

I - INTRODUCTION

L'observation d'un groupe de 17 malades de plus de 70 ans atteints de maladie de Parkinson et traités par la L. DOPA, nous a incité à entreprendre un bilan de cette thérapeutique, et à rechercher la place qu'elle doit occuper dans le traitement de cette maladie chez le sujet âgé.

En effet, la maladie de Parkinson est l'une des affections neurologiques les plus invalidantes, après les artériopathies cérébrales, et l'une des plus anciennement connues sur le plan clinique. Depuis Sir James Parkinson qui, en 1817, publia "An essay on the shaking palsy" la connaissance de cette maladie a peu progressé, tant au point de vue clinique qu'étiologique. Par contre, des progrès considérables ont été accomplis dans les domaines de la physio-pathologie, de l'anatomo-pathologie et récemment de la thérapeutique. L'espoir d'une amélioration souvent spectaculaire de l'état fonctionnel des malades, parfois même, ainsi que le dit Boudin et coll. "d'une guérison apparente", est permis aujourd'hui aux millions de personnes qui en souffrent dans le monde. En France même, en effet, les statistiques de la Sécurité Sociale

font état de 15 à 18.000 nouveaux cas décelés chaque année.

- Les personnes âgées de plus de 70 ans sont particulièrement atteintes par cette affection, en nombre et en gravité. Les problèmes qu'elle soulève sont multiples : souffrance physique et état d'invalidité progressive puis de dépendance totale, souffrance morale confinant souvent à un syndrome dépressif, problèmes familiaux particuliers ou communs au troisième âge, problèmes socio-économiques liés à la perte d'activité, à l'hébergement et au traitement de ces malades.

- L'introduction d'une nouvelle thérapeutique, qui de surcroît n'est plus seulement à visée symptomatique mais bien à visée étiologique, est bénéfique à tous égards. Elle est le résultat des travaux sur le métabolisme de la dopamine effectués depuis 10 ans par Carlson, Barbeau, Ehringer puis Cotzias, Escourolle et de nombreux auteurs.

LE PARKINSON DU SUJET AGE

II - LE PARKINSON DU SUJET AGE

La maladie de Parkinson du sujet âgé résulte :

- Soit d'un Parkinson ayant débuté à l'âge habituel, c'est à dire entre 50 et 60 ans, et dont l'évolution lente a permis au malade d'atteindre et de dépasser l'âge de 70 ans.
- Soit plus rarement, d'un Parkinson dont le début clinique ne s'est manifesté que dans un âge avancé de la vie, c'est à dire après 70 ans.

Dans une éventualité comme dans l'autre, il s'agit d'une affection dégénérative, progressive du système nerveux central entraînant un ensemble de troubles caractéristiques. A quelques variantes près, ces troubles sont identiques chez le sujet âgé et chez le sujet jeune.

Le terme de Parkinson sénile jadis très fréquemment usité n'est plus employé maintenant puisque l'on sait que les lésions dégénératives sont identiques dans les deux cas. Il recouvre le plus souvent des Parkinson idiopathiques, les plus fréquents.

- 1 - LES SIGNES CLINIQUES habituels sont donc retrouvés :

1° L'AKINESIE est l'élément le plus invalidant de la triade classique. Elle est caractérisée par l'impossibilité d'exécuter un mouvement volontaire : c'est un déficit de la motricité sans paralysie vraie. Le malade a l'impression d'un obstacle s'opposant au mouvement, de lourdeur ou d'engourdissement. Il se produit pour tous les mouvements volontaires et retentit gravement sur le pronostic fonctionnel, gênant l'habillage, l'alimentation, la marche où le malade se sent "cloué sur place". Le patient doit être sollicité pour vaincre ce qu'il croit être une paralysie.

2° LA RIGIDITE se traduit par une résistance à la mobilisation passive d'un membre. Cette rigidité plastique est classiquement discontinue, faisant apparaître le phénomène de la "roue dentée" à l'extension de l'avant bras. Mais elle peut être homogène : c'est la "rigidité en tuyau de plomb", des muscles du cou par exemple. On l'apprécie par l'étude du ballant d'une articulation, ou l'examen du fléau de la main. Son intensité croît avec la pression exercée pour la vaincre. Elle ne s'accompagne pas de modifications des réflexes tendineux.

3° LE TREMBLEMENT est un signe fréquent, motivant souvent la première consultation.

Il est relativement lent (4 à 7 oscillations par seconde), d'amplitude irrégulière, s'exagérant en salves brutales. C'est un tremblement de repos qui disparaît cependant au sommeil, et diminue ou s'abolit lors du mouvement volontaire. Il met en jeu la contraction alternée des muscles agonistes et antagonistes, avec une prédominance distale. Il est exacerbé par l'émotion, la fatigue, l'attention. Parfois, il est masqué par la rigidité. La topographie du tremblement est variable, intéressant le plus souvent le membre supérieur de façon asymétrique, avec aux mains le geste classique de l'émiettement du pain par mouvement inversé du pouce et de l'index. Il atteint également la langue et les lèvres mais pas la tête dans son ensemble, ce qui le distingue du tremblement sénile. En général, il n'atteint pas les deux hémicorps avec la même intensité.

4° LES TROUBLES DE POSTURE sont caractéristiques. Le Parkinsonien se tient légèrement penché en avant, cou fléchi, genoux légèrement pliés, dos courbé, épaules arrondies. L'aspect du visage peut suggérer un syndrome dépressif par la fixité de l'expression, les yeux grands ouverts. La mimique est pauvre et les changements d'expression se font avec un retard. Les anomalies

de la posture deviennent plus nettes et leur fixité s'accroît au fur et à mesure de l'évolution de la maladie. Elles traduisent l'hypertonie générale qui tend à faire revenir à la posture de repos tout segment de membre abandonné à lui-même.

5° LES TROUBLES DE LA MARCHE révèlent la perte des mouvements automatiques et associés. Après un délai de mise en train, le malade marche en conservant la posture fléchie du repos, pouvant aller jusqu'à une perte d'équilibre en avant. Lors de la mise en marche, la progression est souvent retardée par un piétinement rapide.

Paradoxalement, l'automatisme de la marche peut être libéré par le franchissement d'un obstacle, d'une marche d'escalier. Les pas sont en général courts, rapides, le malade semblant "courir après son centre de gravité" (Trousseau).

On note également la perte du balancement automatique des bras.

6° LES AUTRES TROUBLES ASSOCIES :

a - La Parole caractérisée par une accélération du débit : tachyphémie monotone avec phénomènes de blocage lors de la mise en train, comme pour la marche, et parfois répétition des fins de phrases.

b - L'Ecriture, reflet de la triade classique, est en général modifiée dans le sens d'une micrographie.

Les dessins constituent d'ailleurs un des tests évolutifs parmi les plus fidèles.

c - Les troubles Occulaires et notamment les crises oculogyres et le blépharospasme sont plus rares et relèvent d'une étiologie particulière.

d - Troubles vaso-moteurs et hypersialorrhée apparaissent en général au cours de l'évolution, représentant alors un symptôme très pénible pour le Parkinsonien.

e - L'Akathisie sensation obligeant à changer de position à tout instant.

7° L'EXAMEN NEUROLOGIQUE objective :

- L'absence de paralysie vraie
- L'absence de troubles de la sensibilité
- Les réflexes vifs, exagérés, polycinétiques.

(L'exagération du réflexe naso-palpébral est un signe particulièrement fidèle).

- 2 - ASPECTS ETIOLOGIQUES des syndromes Parkinsoniens :

1° LA MALADIE DE PARKINSON ou "paralysie agitante" idiopathique est une affection dégénérative. Elle constitue 80 % du total des cas de syndrome Parkinsonien. Son tableau clinique est le plus complet, associant en proportion variable les troubles qui viennent d'être décrits. Elle atteint classiquement un peu plus la femme que l'homme, et débute entre 40 et 60 ans.

Jadis considéré comme une névrose, son substratum organique est connu depuis les Travaux de Brissaud (1895) puis Trétiakoff (1919). Ses éléments anatomo-pathologiques spécifiques sont aujourd'hui bien établis et la distinguent des autres étiologies. On peut isoler des formes cliniques selon la prédominance d'un symptôme. Des formes familiales sont observées dans 5 à 12 % des cas.

2° LES SYNDROMES PARKINSONIENS relèvent d'étiologies diverses plus rares :

a - Le Parkinson Post-Encéphalitique, consécutif à l'épidémie d'encéphalite de Van Economo et Cruchet qui a sévi en 1917 à 1923. L'atteinte s'est révélée après un intervalle de quelques mois à plusieurs années. Les cas relevant de cette étiologie sont

de plus en plus rares au fur et à mesure du décès des sujets atteints.

Certaines particularités cliniques s'y rattachent :

- prédominance de la rigidité et de l'akinésie sur le tremblement
- importance des troubles oculaires : crises oculogyres, paralysies de fonction, paralysie de l'accommodation, blépharospasme, irrégularité pupillaire.
- phénomène dyskinétiques et dystoniques possibles ; amyotrophies, troubles endocriniens, troubles mentaux en rapport avec l'encéphalite.

b - Le Parkinson Post-Traumatique, constaté quelques jours à trois mois après un traumatisme crânien sévère. L'imputabilité du syndrome au traumatisme est encore discutée et tous les auteurs s'accordent à penser qu'il peut s'agir soit d'une coïncidence, soit de l'extériorisation d'un Parkinson latent. La traumatisme servirait alors de révélateur.

Il en serait peut-être de même du Parkinson survenant chez d'anciens boxeurs où la répétition des traumatismes peut provoquer à la longue des micro-lésions cérébrales.

c - Parkinson Post-Poliomyélitique, isolé par Thieffry, dans quelques cas seulement.

d - Parkinson Syphilitique , tout à fait exceptionnel, contemporain des complications nerveuses de la syphilis, et qui ne devrait plus s'observer.

e - Syndromes Parkinsoniens Toxiques , dus à l'intoxication par l'oxyde de carbone ou le manganèse, caractérisés par l'importance de la rigidité et de l'akinésie, associées à des troubles psychiques. Dans ce cadre, il faut évoquer la relative fréquence des syndromes Parkinsoniens induits par les neuroleptiques. En fait, il s'agit d'une complication facilement traitée par les anti-parkinsoniens de synthèse, et dont l'apparition serait un critère d'efficacité du traitement. Elle guérit dans la majorité des cas après l'arrêt des neuroleptiques.

f - Parkinson d'origine Tumorale , exceptionnel, le plus souvent hémiparkinson (observation de Garcin - 1943).

g - La forme Artériopathique de la maladie de Parkinson a fait l'objet de nombreux travaux, et l'étiologie vasculaire a été longtemps considérée comme certaine chez de nombreux malades. Mais la fréquence de l'artériosclérose est telle chez le sujet âgé qu'il est permis de se demander s'il ne s'agit pas d'une simple coïncidence. On peut penser également que les deux affections ont une cause commune dans le vieillissement des tissus. Les travaux récents d'Escourolle et coll. ont montré la rareté des lésions vasculaires dans les Parkinsons authentiques.

- 3 - QUELQUES TRAITS CARACTERISTIQUES sont fréquents

chez le sujet âgé :

1° LA RIGIDITÉ Parkinsonienne est très accentuée et c'est chez le vieillard que le phénomène de la "roue dentée" ainsi que la rigidité en "tuyau de plomb" seront facilement mis en évidence. La rigidité des muscles du cou donne à ces vieillards une attitude soudée, la tête paraissant solidaire du tronc. Elle atteint progressivement tous les groupes musculaires, après un début en général localisé à un membre. L'importance de la rigidité et de l'akinésie est responsable du phénomène d'astisie-abasie trépidante qui se traduit par un piétinement rapide, fréquent chez le sujet âgé. A un stade tardif, la rigidité devient contracture, limitant l'amplitude des mouvements passifs, entraînant des hyperflexions des doigts.

- L'intensité du tremblement peut entraîner chez le sujet âgé des mouvements de flexion-extension de la tête, de protrusion et retrait de la langue. La diffusion progressive du tremblement aboutit, dans les cas extrêmes, au tableau de "paralysie agitante" caractéristique.

2° L'ETAT GENERAL du malade âgé est le plus souvent très altéré, même avant la période grabataire terminale :

° L'amaigrissement est important et irréversible. Il peut

s'expliquer par les dépenses d'énergie considérables des muscles au cours du tremblement et les dépenses statiques liées à la rigidité et à l'exagération du tonus postural. Il est accentué par la sclérose tissulaire physiologique du vieillard.

° Le psychisme du malade est classiquement ralenti. En fait, l'état mental du Parkinsonien paraît longtemps intact. La tendance dépressive souvent observée est en général réactionnelle à l'infirmité progressive. Chez le sujet âgé, il faut tenir compte de l'involution sénile et des troubles de la personnalité qui en résultent tout naturellement.

Dans d'autres cas, on peut voir se déclencher des accès maniaques ou des bouffées délirantes.

• Le vieillard est assez souvent affecté par une hypersialorrhée intense, symptôme pénible de la maladie, accompagné de troubles vaso-moteurs : bouffées de chaleur, hypersudation.

° Des troubles sphinctériens existent le plus souvent à la phase terminale.

• Les douleurs à ce stade sont importantes, dues à la contracture d'une part, aux rétractions ligamentaires secondaires aux attitudes vicieuses d'autre part.

3° Les altérations associées contribuent à accentuer le degré d'invalidité du malade et assombrissent le pronostic en limitant les résultats thérapeutiques. Ces causes d'invalidité sont nombreuses :

- Rhumatismales, responsables de douleur, de limitation du jeu articulaire ou même d'ankylose.
- Cardio-vasculaires
- Musculaires :
 - sensorielles, principalement oculaires (Amblyopie, cataracte)
 - séquelles d'hémiplégie, ajoutant des déficits paralytiques vrais au déficit moteur du Parkinsonien.
 - séquelles d'affections nerveuses.

4° L'Evolution : Le début de la maladie de Parkinson se situe généralement entre 50 et 60 ans. La maladie du sujet âgé est donc, soit un Parkinson de l'âge adulte vieilli, soit un Parkinson ayant débuté tardivement.

- Le début se manifeste parfois par un tremblement évocateur, d'abord intermittent et localisé à un segment de membre, uni ou bilatéral d'emblée, mais presque toujours asymétrique, parfois par des petits signes plus discrets : crampes, paresthésies, troubles de l'écriture, sialorrhée.

- L'évolution se fait par extension des troubles à tout l'hémicorps ou par bilatéralisation, progressivement mais inexorablement.

De nouveaux symptômes complètent peu à peu le tableau initial.

- La rapidité de l'évolution est variable mais constante pour un sujet donné. Elle ne dépend ni du sexe, ni de l'âge.

- La généralisation des symptômes à l'ensemble du corps se fait en conservant une prédominance des troubles du côté où ils ont débuté. Du fait de cette aggravation progressive, le patient sera contraint de limiter, puis d'interrompre son activité professionnelle (l'akinésie et la rigidité étant les éléments les plus invalidants de la triade symptomatique). Après un certain nombre d'années, il atteint la phase terminale, retardée à force de soins attentifs, d'un "nursing" rigoureux avec kinésithérapie intensive. A ce stade, le malade est dans un état grabataire. Il ne peut ni se lever seul, ni s'habiller, se raser, manger, marcher, etc.

Il est totalement dépendant de son entourage, conservant la position où on l'a mis dans son fauteuil, demandant fréquemment à être changé de place à cause des troubles akathisiques pénibles.

Le pronostic vital ne se pose pas immédiatement, la phase grabataire pouvant se prolonger longtemps. Les problèmes essentiels sont posés par l'apparition d'escarres de décubitus, d'accidents infectieux et de troubles métaboliques, plus rarement de défaillance cardio-rénale. Les troubles sphinctériens sont fréquents.

Le malade évolue vers la cachexie terminale dans un tableau de déchéance organique généralisée. La mort survient le plus souvent au cours d'un accident infectieux.

- 4 - LES ETATS FRONTIERES

Il s'agit d'affections neurologiques comportant des lésions dégénératives cérébrales atteignant, entre autre, les formations nigriques, et donc à symptomatologie en partie Parkinsonienne.

1° Maladie de Pick, elle comporte de façon inconstante des signes extra-pyramidaux résultant de lésions sous corticales : noyau caudé, putamen et parfois locus niger. Il s'y associe des lésions d'autres structures cortico-sous-corticales (décrites par Delay et Brion-1960) responsables des signes de démence sénile précoce.

2° Maladie d'Alzheimer, autre variété de démence sénile précoce avec signe tardif d'hypertonie généralisée avec parfois akinésie. Des images de dégénérescence neurofibrillaire du locus niger sont observés dans ce cas.

3° Syndrome lacunaire. C'est l'association aux signes extrapyramidaux, de signes évoquant un processus lacunaire : troubles sphinctériens, troubles de déglutition, pleurer spasmodique et souvent signes pyramidaux bilatéraux. L'évolution est en général rapide, dans un tableau de syndrome pseudo-bulbaire. Les notions d'âge avancé, de troubles vasculaires d'athérosclérose sont présentes lors de ce syndrome.

4° Maladie de Creutzfeld Jacob associant à un état démentiel des

signes extrapyramidaux. Les principaux symptômes en sont : une hypertonie progressive très intense, véritable "pseudo-sclérose spastique", sans tremblement, avec libération des automatismes de préhension. Son évolution est beaucoup plus rapide que celle d'un Parkinson vrai. Sur le plan anatomo-pathologique, on observe des lésions spongieuses corticales et une atteinte importante du locus niger.

5° Les Démences Séniles

° Outre les maladies citées précédemment qui comportent un état démentiel relativement précoce (pré-sénile) dans leur symptomatologie, l'association de signes parkinsoniens typiques à une démence sénile progressive est possible.

On distingue chez le sujet âgé deux types de démences d'après les critères anatomo-pathologiques.

a - Les démences dites vasculaires pures où l'on observe à l'examen histologique des lésions vasculaires du système nerveux central.

L'artériosclérose cérébrale en est la grande responsable.

b - Par ailleurs, un état démentiel progressif par atrophie corticale pure peut s'associer au Parkinson chez le sujet âgé. De tels cas, d'évolution prolongée, correspondent à des lésions dégénératives étendues. Le début est insidieux, par des troubles mnésiques et psychotiques. Ces démences dégénératives pures s'observent plus fréquemment chez la femme.

6° Le Syndrome de SHY et DRAGGER

Il s'agit d'une affection dégénérative du névraxe dont le premier signe est une hypotension orthostatique, précédant de plusieurs années un tableau de type Parkinsonien associé à des signes pyramidaux, cérébelleux, pseudo-bulbaires et musculaires. Des troubles végétatifs non significatifs peuvent précéder la période hypotensive.

Les lésions anatomo-pathologiques intéressent là encore le locus niger avec présence de corps de Lewy.

7° L'association d'un syndrome parkinsonien à une Sclérose latérale amyotrophique a été observée à l'île de Guam par Hirano et coll. chez les fameux Chamorros (1961 à 1966). L'évolution est rapide en quelques années, avec mort par troubles bulbaires. L'étude histologique montre une dégénérescence neurofibrillaire intense et granulovacuolaire. Les formes hérédofamiliales sont fréquentes.

- 5 - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES SYMPTOMES :

1° La rigidité Parkinsonienne, jointe à l'exagération du tonus postural et des réflexes de posture, correspond à une hypertonie de type "plastique". Elle cède passivement, avec retard, et son intensité croît avec la pression exercée. Ceci l'oppose à la rigidité "spastique" pyramidale qui cède d'un seul coup, avec un ressaut. Elle peut s'accompagner de paralysies d'importance variable, avec exagération des réflexes tendineux et clonus de la rotule. La topographie est différente et porte sur les raccourcisseurs des membres supérieurs.

* On peut rencontrer une telle rigidité plastique dans certaines formes de la maladie de Wilson, d'évolution rapide. Mais les autres aspects de la maladie sont bien différents : spasmes, syncinésies, phénomènes dystoniques, tremblement d'action et d'attitude.

2° L'étude minutieuse du tremblement est capitale car il s'agit souvent de la première manifestation d'une atteinte parkinsonienne. Chez le vieillard, il peut coexister avec un tremblement sénile dont les caractères sont bien distincts.

C'est un tremblement plus rapide (fréquence supérieure à 10 oscillations par seconde) mais d'amplitude plus modérée (quelques millimètres), présentant de fréquentes irrégularités, accentué par l'émotion et l'effort. Sa topographie est différente puisqu'il

atteint de façon constante la tête et le cou. Il s'accompagne par ailleurs d'une rigidité moins accentuée. Dans aucun cas, on ne trouve le déplacement croisé du pouce et de l'index, propre au Parkinsonien.

- Le tremblement de la sclérose en plaque n'existe pas au repos ; c'est un tremblement intentionnel. Par ailleurs, le contexte neurologique est tout différent.

- Les autres tremblements d'attitude se révèlent souvent en fin de geste, s'abolissent ou se réduisent au repos :

- tremblement fin, vibratoire de l'émotion, de l'hyperthyroïdie.

- tremblement mixte de repos et d'attitude de l'intoxication mercurielle.

CONCEPTIONS PHYSIC-PATHOGENIQUES ACTUELLES

III - CONCEPTIONS PHYSIO-PATHOGENIQUES ACTUELLES

Après avoir été considérée comme une névrose pendant la plus grande partie du 19^e siècle, la maladie de Parkinson a vu ensuite sa localisation anatomique franchir tous les niveaux du système nerveux, depuis la moelle jusqu'au cortex moteur.

Alors que sa sémiologie clinique était finement décrite, son interprétation physio-pathologique restait imprécise. Les progrès actuels ont été permis par les explorations électro-physiologiques, par la reproduction expérimentale de certains signes de la maladie et récemment par la mise en évidence des circuits dopaminergiques nigro-striés.

- 1 - Quelques éléments de neuro-physiologie classique.

* Le Motoneurone alpha constitue le dernier maillon d'une chaîne nerveuse complexe, responsable de la symptomatologie clinique de la maladie de Parkinson.

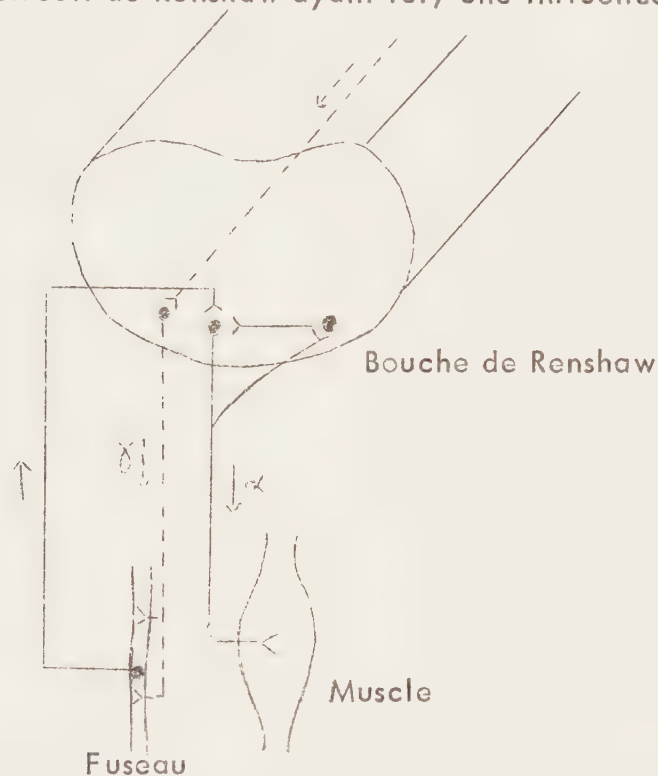
A ce titre, le mécanisme de régulation de son activité est essentiel à connaître :

1° Contrôle segmentaire de l'activité du motoneurone alpha :

Il comprend deux mécanismes d'action opposés :

a - Le motoneurone gamma qui exerce une influence facilitatrice sur l'activité alpha.

b - Le circuit de Renshaw ayant lui, une influence inhibitrice.



2° Contrôle supra-segmentaire : il dépend de presque toutes les structures centrales.

a - Les noyaux gris centraux : occupent une place primordiale puisque leur altération est constante de la maladie de Parkinson. Ils comprennent le néostriatum (noyau caudé et putamen) le pallidum et les noyaux sous-thalamiques (locus niger et corps de Luys).

Trois circuits fonctionnels ont été définis :

- Circuit pallido-thalamo-striatal : circuit autonome en relation avec le cortex moteur et prémoteur. Il contrôle donc les influx

moteurs efférents du cortex.

- Circuit pallido-sous-thalamique, en relation avec les structures sous thalamiques et mésencéphaliques. Il exerce donc une influence indirecte sur le motoneurone, qui dépend de ces structures.

- Circuit nigro-striatal : le plus important, étroitement uni par une boucle fermée dopaminergique, mis en évidence par deux expériences

- Libération de dopamine au striatum par excitation du locus niger homolatéral.

- Diminution de la dopamine par destruction du locus niger.

Il existe par ailleurs une autorégulation par un circuit inverse.

Ce circuit contrôle donc l'activité du striatum et par suite régule la motoneurone alpha.

b - La formation réticulaire :

- contrôle l'excitabilité des motoneurones puis les voies réticulo-spinales.

- coordonne le tonus musculaire et la vigilance.

c - Le cervelet : il est intéressé pour plusieurs raisons :

- il envoie des efférences au noyau ventro-latéral du thalamus.

- une dyskinésie d'attitude d'origine cérébelleuse améliore le tremblement.

- l'atrophie du cortex cérébelleux peut entraîner une hypertonie avec akinésie de type Parkinsonienne.



1. Cortex
2. Noyau caudé
3. Putamen
4. Pallidum externe
5. Pallidum interne
6. Noyaux intraliminaires du thalamus
7. Corps de Luys (noyau sous-thalamique)
8. Locus niger

a }
b } Boucles intrinsèques
c }

- 2 - Hypothèses physio-pathologiques propres à chaque symptôme

1° L'hypertonie : elle résulterait d'une hyperexcitabilité alpha, elle même secondaire à un dysfonctionnement des circuits de contrôle à l'échelon médullaire, principalement du motoneurone gamma ; également à la rupture de l'équilibre entre influences facilitatrices et inhibitrices exercées par les formations supra-segmentaires, directement ou indirectement.

- Cette hypothèse s'appuie sur deux éléments objectifs :

- ° Les interventions stéréotaxiques sur le noyau ventro-latéral du thalamus font céder l'hypertonie (il y a donc disparition d'une influence facilitatrice).

- ° La biochimie montre le déficit en dopamine du locus niger et surtout du striatum ; or l'administration de L. DOPA corrige d'abord et surtout l'hypertonie.

2° Le Tremblement : Il serait dû à la décharge rythmique des motoneurones alpha sous l'action d'un "centre du tremblement" que la plupart des auteurs situent au noyau ventro-latéral du thalamus (lieu électif des interventions stéréotaxiques, actives sur le tremblement), avec participation du cervelet et de la formation réticulaire.

- ° La voie de transmission serait ainsi constituée :

noyau ventro-latéral → cortex moteur → voie pyramidale → motoneurone alpha.

Autre hypothèse de Jung et Hassler : rythme trémorigène situé aux interneurons de la moelle, résultant de la défaillance du contrôle du locus niger.

3° L'Akinésie : Elle est dissociée des deux autres symptômes par son aspect "déficitaire" opposé à l'aspect "excitatoire " des premiers. Ceci est confirmé sur le plan thérapeutique car elle n'est pas modifiée par la chirurgie, mais est au contraire sensible à la L. DOPA, de façon précoce et importante. En conséquence, les circuits nerveux sont probablement différents des deux précédents.

• Théorie d'une inhibition active de la motricité (Metler 1941, Spiegel 1965 et 68) : il y aurait augmentation de l'action inhibitrice du noyau caudé sur les régions motrices et prémotrices du cortex cérébral.

En conclusion, malgré l'apport de l'électrophysiologie et des interventions stéréotaxiques humaines, les mécanismes physiopathologiques du syndrome parkinsonien demeurent imprécis, sans doute provisoirement.

- 3 - Métabolisme de la Dopamine cérébrale

La découverte du rôle des catécholamines dans les syndromes Parkinsoniens date d'une quinzaine d'années. Nous en verrons l'historique ultérieurement. Le métabolisme de la dopamine est au centre de toutes les découvertes biochimiques ayant abouti au traitement par la L. DOPA. La déficience majeure en dopamine du tissu cérébral est constante au cours de tous les syndromes Parkinsoniens.

- La Dopamine, contrairement à la tyrosine et à la L. DOPA, ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. Elle est donc synthétisée sur place au cerveau, principalement au niveau des neurones du tractus nigro-striatal. Puis au lieu d'être utilisée à la synthèse de la noradrénaline, elle s'accumule dans les structures extra-pyramidales, surtout au locus niger, putamen et noyau caudé (80 % de la dopamine cérébrale).

Des expériences physiologiques multiples et complexes (notamment Poirier au Canada, Andin et coll.) réalisées à l'aide de colorations histo-chimiques nouvelles, ont permis de définir le rôle de cette dopamine : il s'agirait d'un transmetteur synaptique neuro-humoral, à tendance inhibitrice, agissant de façons quasi spécifique au niveau de la voie nigro-striée, dite dopaminergique.

Les méthodes d'histofluorescence ont permis de localiser des récepteurs

dopaminergiques au noyau caudé (travaux de Dahlström et Fuxe).

- Au cours de la maladie de Parkinson, il existe constamment un déficit en dopamine, évident dans les noyaux gris qui en sont riches habituellement. Les ENZYMES assurant le métabolisme proprement dit ne semblent pas en cause, mais le trouble se situerait au niveau de la synthèse, par déficit ou inactivation de la Tyrosine-hydroxylase assurant la transformation de la tyrosine en L. Dopa. L'administration de L. Dopa permet ainsi de dépasser le trouble enzymatique. (tableau page 32).

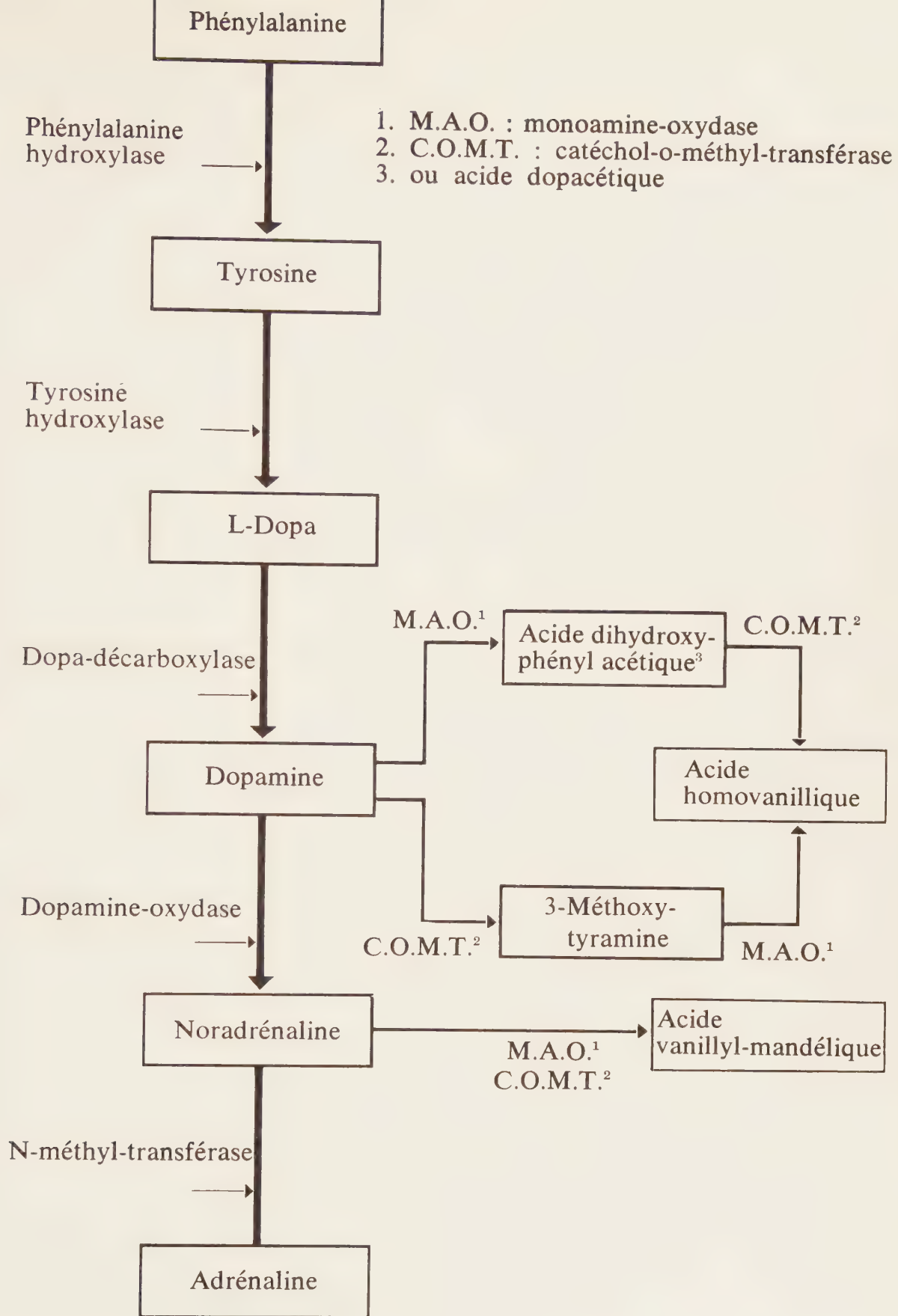
- En ce qui concerne le catabolisme de la dopamine, il semble que celui-ci soit dévié vers la production très importante d'acide homovanillique. Cette déviation est un défaut général de l'organisme du Parkinsonien puisqu'il est retrouvé au niveau des plaquettes (travaux de Boullin et O'Brien 1970).

La correction est actuellement tentée par l'administration de dopa-décarboxylase, ce qui permettrait une recharge cérébrale en dopamine efficace.

Dopamine et symptomatologie clinique :

- L'akinésie est la conséquence clinique directe de ce déficit en dopamine, au niveau du striatum. Elle est aussi le premier symptôme compensé par l'administration de L. Dopa.

- Le tremblement et la rigidité mettent également en cause ce déficit, mais sa responsabilité est partagée avec l'atteinte concomitante des systèmes neuro-humoraux voisins. Des interférences se produisent avec la sérotonine, l'acétylcholine, la noradrénaline, et la rupture d'un équilibre en entraîne d'autres. Ainsi la boucle nigro-striée dopaminergique serait "auto-controlée" par une boucle strio-nigrale cholinergique.
- Le métabolisme de la dopamine est donc impliqué dans la pathogénèse des principaux symptômes de la maladie de Parkinson. Il le serait aussi dans le mécanisme des dyskinésies survenant lors du traitement à la L. Dopa. Il importe d'insister sur le fait que le trouble de ce métabolisme n'est pas unique mais qu'il intéresse la plupart des autres neurotransmetteurs cérébraux.



ANATOMO-PATHOLOGIE DES SYNDROMES PARKINSONIENS

IV ANATOMO-PATHOLOGIE DES SYNDROMES PARKINSONIENS

° Les études anatomo-pathologiques concernant les syndromes Parkinsoniens sont nombreuses depuis 1895, date à laquelle Brissaud émit le premier l'hypothèse de la responsabilité des lésions du locus niger. Trétiakoff en apporta la démonstration en 1919 dans sa thèse, que confirmèrent les travaux ultérieurs de Hassler (1933) Greenfield et Bosauquet (1953). Les dernières données anatomo-pathologiques sont dues aux travaux de Escourolle, de Recondo et Mme Gray (35 cas de maladies de Parkinson et 13 cas de syndromes parkinsoniens post-encéphalitiques).

1° Topographie des lésions :

a - L'atteinte des structures pigmentaires du tronc cérébral, et plus particulièrement la dégénérescence du locus niger, constitue le substratum anatomique des syndromes parkinsoniens, quelle qu'en soit l'étiologie. L'examen macroscopique du locus niger montre dans tous les cas une dépigmentation importante, et même une décoloration massive dans les syndromes post-encéphalitiques, où l'atteinte est plus intense et diffuse que dans la maladie de Parkinson où elle intéresse surtout la partie médiane et antérieure de la zona compacta.

- Dans les affections dégénératives à symptomatologie parkinsonienne associée, il existe toujours des lésions du locus niger,

proportionnelles à l'intensité des signes.

- Des lésions du locus coeruleus et du noyau dorsal du X sont également fréquentes.

b - La substance réticulée du tronc cérébral est le siège de lésions plus discrètes dans la maladie de Parkinson que dans les syndromes post-encéphalitiques où les altérations de la calotte protubérantielle sont importantes.

c - Les noyaux gris de la base présentent des lésions inconstantes et peu spécifiques, dépendant le plus souvent de l'âge des malades ou de leur état vasculaire. Elles intéressent : le globe pâle, le thalamus et le noyau dentelé du cervelet, rarement le putamen et le noyau caudé.

2° Nature histologique des lésions.

Les lésions dégénératives observées ont pu être individualisées en fonction de l'étiologie des syndromes parkinsoniens observés.

Elles sont de 4 types :

- La raréfaction neuronale affecte le plus souvent le locus niger, le locus coeruleus et la substance réticulée. Elle est quasi totale dans les syndromes post-encéphalitiques avec des images de dégénérescence neurofibrillaire caractéristiques : épaissement des neurofibrilles repoussant les autres constituants cellulaires à la périphérie.

- La présence de pigment mélanique extra-neuronal est la conséquence de cette dégénérescence.
- En réaction à la dépopulation neuronale se produit une gliose astrocytaire et microcytaire.
- Le dernier élément caractéristique est l'apparition de Corps de Lewy, réalisant des inclusions intra cytoplasmiques concentriques, et acidophiles, vus au microscope sous l'aspect d'un noyau central entouré d'un halo.

Ces corps de Lewy s'observent essentiellement dans les syndromes parkinsoniens au niveau de la zona compacta du locus niger, dans le locus coeruleus et fréquemment dans le noyau dorsal du Vague.

En conclusion ; l'atteinte du locus niger est le point commun de tous les syndromes parkinsoniens.

- Dans la maladie de Parkinson, la zona compacta est plus particulièrement affectée et la présence des corps de Lewy est constante et presque spécifique de la maladie idiopathique.
- Dans les syndromes post-encéphalitiques, les lésions nigriques sont plus diffuses et la dégénérescence neurofibrillaire en est l'élément caractéristique, bien qu'observée dans d'autres processus pathologiques.
- Un certain nombre d'affections dégénératives systématisées affectant le locus niger, peuvent associer une symptomatologie

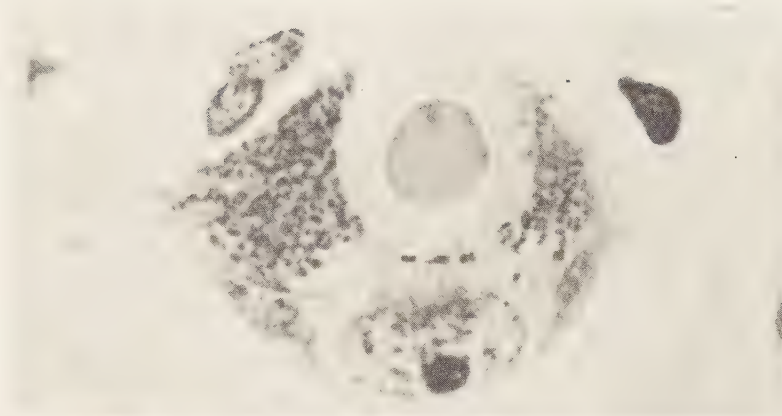


- Coupe du mésencéphale montrant le locus niger chez un sujet normal (photographie ; Pr Agr. R. Escourolle. Laboratoire de neuropathologie « Charles-Foix ». Hôpital de la Salpêtrière, Paris).

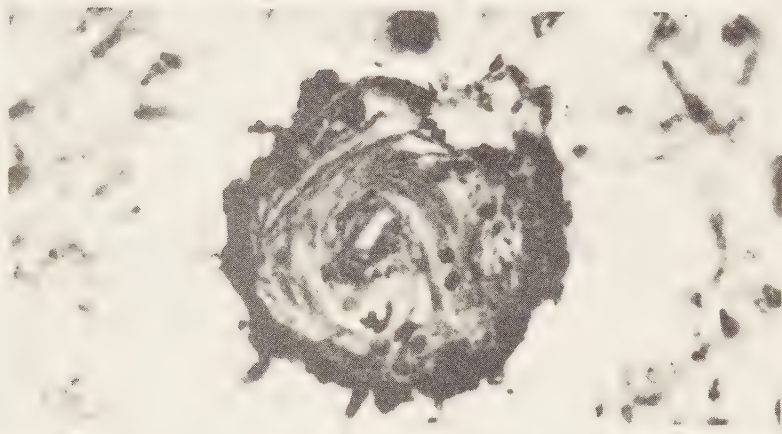


- Sujet parkinsonien : coupe effectuée au même niveau montrant la dépigmentation quasi complète du locus niger (Photographie ; Pr. Agr. Escourolle. Laboratoire de neuropathologie « Charles-Foix ». Hôpital de la Salpêtrière, Paris).

Cellule contenant un
corps de Lewy
volumineux. Noyau refoulé
à la périphérie.



Dégénérescence
neurofibrillaire.
Aspect « en boule ».



Dégénérescence
neurofibrillaire.
Aspect « en flamme ».



(Photographies : Pr. Agr. R. Escourolle. Laboratoire de neuropathologie « Charles-Foix », Hôpital de la Salpêtrière, Paris.)

RAPPEL DES TRAITEMENTS

V RAPPELS DES TRAITEMENTS DE LA MALADIE DE PARKINSON

1° TRAITEMENTS CLASSIQUES

1 - Les traitements médicaux ; les premiers connus :

- Sir James Parkinson avait conclu en 1817 dans son "Essay on the shaking palsy" : "Jusqu'à ce que nous soyons mieux informés sur la nature de cette affection, l'emploi de médicaments internes ne semblent guère justifié" ... Pendant la première partie du 19^e siècle pourtant, des produits variés ont été employés : arsenics, métaux lourds etc ... alors même que la maladie était encore considérée comme une névrose.

- Les premiers traitements symptomatiques des troubles fonctionnels du Parkinson datent de 1874 avec Charcot. Ils reposent sur des médicaments à effet parasymphatholytique central.

A - Alcaloïdes des Solanés : médicaments exclusifs de 1874 à 1946. Ils ont un effet réel, mais leur utilisation est contrariée par leur toxicité. La dose d'efficacité optimale ne peut être atteinte, sous peine de troubles graves, surtout psychiatriques.

a - Scopolamine = administrée depuis 1910 (Gowers) à dose progressive. Elle agit sur l'hypertonie mais elle entraîne par ailleurs une somnolence, jadis combattue par les amphétamines.

b - Datura, en poudre de feuille.

c - Atropine et Belladone, peu employées car actives à dose toxique
(1874 Charcot)

B - Les antiparkinsoniens de synthèse.

Ce sont tous des anticholinergiques.

• Leur utilisation en thérapeutique à commencé vers 1946 avec la diéthazine, étudiée par Sigmal, Dumont puis Domengoz et Grünthal. On les classe en 4 familles :

a - Les dérivés de la pipéridine :

le plus utilisé est l'Artane *, à dose variant de 4 à 20 mg

La Kémadrine * - Akinophyl *

b - Les dérivés de la Phénothiazine :

• Diparcol * (diéthazine) ganglioplégique, d'emploi limité à cause de sa toxicité rénale et hématologique.

• Parsidol * (isothazine) actif sur l'hypertonie mais de tolérance faible (15 à 50 cg).

• Théralène à la dose de 5 à 30 mg, actif sur les phénomènes douloureux et paresthésiques.

c - Les dérivés de la Glutarimide :

essentiellement l'Aturbane * (10 à 30 mg)

d - Les dérivés du Benzhydrol :

Disipal * (150 à 400. mg)

Cogentine * ou benztropine, myorelaxante et relativement bien tolérée (1 à 6 mg).

Ponalide * (5 à 20 mg) mais risque d'effets atropiniques.

Les antiparkinsoniens de synthèse ont une efficacité inconstante et leur intérêt se limite aux formes légères où on les utilise seuls ou en association entre eux (2 ou 3). Comme les parasympatolytiques, ils sont mal tolérés à la dose thérapeutique active. Néanmoins, l'introduction de la L. Dopa n'a pas entraîné leur suppression en thérapeutique, car leur emploi permet de réduire la posologie et donc les effets secondaires.

Par ailleurs, Rondot souligne le rôle de cette association sur le tremblement, symptôme peu amélioré par la L. Dopa seule.

En pratique, il ne faut jamais interrompre un traitement par anticholinergique au début du traitement par la L. Dopa.

2 - Les Médications adjuvantes :

- Les antidépresseurs : on utilise essentiellement l'imipramine et ses dérivés qui améliorent l'akinésie et combattent l'état dépressif latent ou réel de la plupart des malades.

Produits utilisés = Tofranil * - Anafranil * - Pertofran *

- On y associait souvent des amphétamines pour lutter contre l'effet de somnolence des antihistaminiques et contre l'asthénie mais elles sont actuellement à éviter, eu égard à leur propre toxicité.
- Les anxiolytiques, et notamment le valium[®], sont employés en cas de tremblement important, et pour lutter contre l'anxiété.
- La vitaminothérapie B6 est également active sur le tremblement, mais il faut noter son antagonisme d'action avec la L. Dopa, d'où la suppression de tout médicament contenant de la pyridoxine au cours de ce traitement. Selon Thomé, la vitamine B6, de structure proche de la dopa-décarboxylase, accélère le catabolisme de la dopamine, rendant ainsi la L. Dopa inefficace.

2 - Traitement Chirurgical

Historique sommaire :

- Parkinson ayant observé un patient atteint de "paralysie agitante" qui, à la suite d'une hémiplegie, avait été soulagé de son tremblement dans la moitié correspondante du corps, on pensa qu'une destruction massive des voies pyramidales diminuerait les symptômes. Bucy tenta le premier avec succès la résection des aires motrices ; mais le résultat était proportionnel au déficit moteur engendré par l'intervention, avec en outre une mortalité opératoire importante. Putman eut les mêmes problèmes au niveau de la moelle.
- Meyers, en 1951, pratiqua les premières interventions sur les noyaux gris centraux avec une tige coagulante, améliorant le tremblement et la rigidité, sans séquelle motrice.

Depuis cette période la technique fut améliorée par l'emploi des méthodes stéréotaxiques et par la localisation précise des noyaux gris à atteindre.

- Riechert, en 1958, montre que les meilleurs résultats sont obtenus par électro-coagulation du noyau ventro-latéral du thalamus (ventral intermédiaire de Hassler).

- L'intervention supprime le tremblement et la rigidité du côté opposé, mais reste sans effet sur l'akinésie, ce qui limite les

indications aux formes unilatérales et tremblantes.

• Résultats de Krayembühl et Siegfried portant sur 1200 opérés par intervention stéréotaxique sur le noyau ventro-latéral du Thalamus (électrocoagulation à haute fréquence).

754 cas = opérations unilatérales (renouvelées dans 24 cas pour récidives) = 653

101 bilatérales

-- 85 % d'efficacité sur le tremblement

-- 80 % pour la rigidité

-- 25 % d'amélioration provisoire de l'akinésie.

mortalité 1,8 % dont 0,5 % par hémorragie cérébrale.

Complications - Parésie (1 %)

- Troubles de déglutition

- Troubles psychiques 9 %

- Troubles de l'élocution (15 %)

- Mouvements anormaux = choréo-athétose
ou hémiballisme

} Interventions
bilatérales

- Certaines contre-indications demeurent =

- les formes akinétiques pures

- les sujets porteurs d'altérations vasculaires
cérébrales

- les manifestations psychiatriques

- les syndromes bulbaires et pseudo-bulbaires.

La thérapeutique par la L. DOPA a bouleversé le traitement de la maladie de Parkinson, reléguant au second plan la chirurgie et les antiparkinsoniens de synthèse.

Elle possède en outre le mérite d'être la première thérapeutique médicale à visée étiologique de la maladie.

2° TRAITEMENTS MODERNES

1 - Le traitement par l'Amantadine :

Contrairement à la L. Dopa, la découverte de l'action thérapeutique de ce médicament est due au hasard. Il a été utilisé en 1969 par un parkinsonien comme drogue antigrippale (virus A2). Or celui-ci nota une rémission importante des symptômes parkinsoniens. Schwab et coll. ont alors entrepris une étude en double aveugle portant sur 163 malades à la dose de 200 mg par jour, qui a confirmée ces résultats. D'autres travaux plus récents de Parkes et coll. font état du même succès dans près de 70 % des cas. Néanmoins, l'action semble moins importante et plus éphémère qu'avec la L. Dopa, l'akinésie est améliorée de façon plus nette que le tremblement. L'hypertonie est peu modifiée par contre.

Elle présente toutefois comme la L. Dopa des effets secondaires en général modérés, presque toujours d'ordre psychique. Il s'agit d'insomnie, de délire confuso-onirique, d'état dépressif observés dans 20 % des cas environ. Des oedèmes unis ou bilatéraux des mains et des jambes, en dehors de toute insuffisance cardiaque ou rénale, ou de modification protidique, ont été constatés par Sigwald et Laplane. En conclusion, l'emploi de la L. Dopa est préférable à l'heure actuelle à celui de l'Amantadine, sauf dans le cas d'intolérance où celle-ci peut-être efficace. Il semble également que l'amantadine et la L. Dopa ont une action synergique très intéres-

2 - Le traitement par la L. DOPA

Historique :

Connue en temps que composé clinique depuis 1913, (travaux de Guggenheim) la L. Dopa s'impose après plus de 10 ans d'études et d'expérimentations cliniques, comme la première thérapeutique efficace sur les principaux symptômes de la maladie de Parkinson. Contrairement à l'amantadine, dont l'activité est de découverte fortuite, elle est l'aboutissement logique de travaux biochimiques, intéressant surtout le métabolisme de la dopamine. Rappelons-en quelques étapes essentielles :

- 1954 Martha Vogt montre que la noradrénaline n'est pas distribuée de façon uniforme dans le cerveau.
- 1957 Montagu met en évidence la présence d'un précurseur de la noradrénaline, la dopamine, au niveau des noyaux gris centraux.
- 1958 Carlsson et coll. montre que la distribution de la dopamine est différente de celle de la noradrénaline, avec une concentration importante dans le striatum et le locus niger.
- 1960 Ehringer et Hornykiewicz découvrent que la dopamine est pratiquement absente de ces structures chez les Parkinsoniens.

Parallèlement, Barbeau et coll. observent sa diminution urinaire sélective (contrairement aux autres catécholamines).

- Les premiers essais thérapeutiques furent un échec car la dopamine ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. L'emploi de son précurseur direct, la DOPA, par voie intra-veineuse n'eut pas non plus le succès escompté.

- Cotzias franchit l'étape ultime en 1967 avec l'administration par voie buccale de fortes doses du composé lévogyre, la L. Dopa (3 à 10g.). Depuis lors, les expérimentations se sont multipliées et le traitement a été codifié.

LE TRAITEMENT PAR LA L. DOPA SEULE :

- Les meilleures indications sont les formes akinétiques et hyper-toniques. En fait, les indications sont très larges et s'adressent à toutes les formes cliniques et à tous les âges.

- La posologie doit être lentement progressive, en commençant par 1 comprimé à 500 mg par jour, et en augmentant d'un comprimé par semaine, jusqu'à un plateau variant entre 2 g. et 5 g. par jour. Les prises seront fractionnées dans la journée, de préférence au milieu des repas. Cette méthode permettrait de voir une diminution des effets secondaires et des signes d'intolérance.

- Le traitement antiparkinsonien antérieur doit être poursuivi, au moins au début.

Les résultats favorables varient dans la proportion de 60 à 80 % des cas selon les auteurs. Le traitement doit être poursuivi indéfiniment.

- Parallèlement à la L. Dopa, une kinésithérapie faite de massages et de mobilisations doit être entreprise ou continuée quotidiennement. Elle permet de lutter contre les rétractions tendineuses, les attitudes vicieuses et de retarder l'apparition d'un état grabataire. Elle est essentielle pour obtenir un résultat fonctionnel valable, en association avec la L. Dopa.

- Dans un certain nombre de cas toutefois, on observe :

Des effets secondaires : leur fréquence et leur gravité sont directement fonctions de la dose de L. Dopa. On peut rencontrer :

- des troubles digestifs ; ce sont les plus fréquents :
nausées, vomissements, anorexie, douleurs épigastriques dans l'heure suivant l'indigestion. Dans la plupart des cas, ils cèdent après quelques semaines, avec ou sans médicaments modificateurs du comportement digestif (métoclopramide, métopimazine).

- des troubles cardio-vasculaires :
modification tensionnelles (surtout hypotension orthostatique), plus rarement troubles du rythme (tachycardie avec extrasystoles).

- Les mouvements anormaux sont fréquents en cas de dose supérieure à 4g par jour. Ils consistent en protrusion de la langue ou des lèvres, mouvements "hypercinétiques" de la tête et du cou, de vitesse et d'amplitude variables (dyskinésies bucco-faciales). Ces mouvements peuvent évoquer la chorée, s'ils sont rapides. Les dyskinésies du tronc sont plus rares.

- Les troubles psychiques :

Agitation hypomaniaque avec souvent une composante sexuelle, état confusionnel ou délirant, parfois accentuation d'une tendance dépressive.

Il n'a pas été noté de trouble biologique important.

Tous ces troubles peuvent entraîner à réduire, voire à interrompre le traitement par la L. Dopa, et justifient une surveillance attentive lors de la mise en route de cette thérapeutique.

L'hospitalisation en début de traitement peut être nécessaire, notamment chez les sujets âgés ou déficients. Un bilan complet avant traitement doit être pratiqué, comportant un examen clinique précis (avec surveillance de la tension artérielle couché et debout pendant trois jours), un électro-cardiogramme et des examens biologiques (urée, glycémie, cholestérol).

- Contre indications à la L. Dopa :

Elles sont limitées

- antécédents digestifs majeurs : ulcère gastro duodéal compliqué
- affections cardio-vasculaires sévères, décompensées

- Etat de détérioration mentale importante .

- Parmi les thérapeutiques d'avenir ou en cours d'étude, l'association à un inhibiteur de la dopa-décarboxylase (RO - 4602) est particulièrement intéressante . En effet, sur 1 g. de L. Dopa absorbée, 0,02 à peine arrive au cerveau (Boudin et coll.). L'association avec un inhibiteur multiplierait par 5 la concentration en dopamine cérébrale . Ceci permettrait donc de réduire la posologie de L. Dopa, et par suite de supprimer les effets périphériques néfastes . En pratique, Barbeau associe la L. Dopa et la RO.4 - 4602 aux doses suivantes :

- traitement par L.Dopa seule : 4 g. par jour
- association L. Dopa : 800 mg + RO.4 : 200 mg. par jour .
- L'association de la L. Dopa avec l'apomorphine a été expérimentée récemment par Barbeau et coll. Elle permettrait la réduction, voire la suppression du tremblement, signe relativement peu modifié par la L. Dopa seule (Congrès de Beyrouth 1971). Les études en cours tendent à mettre au point un dérivé de l'apomorphine mieux supporté par le malade .

OBSERVATIONS

VI - OBSERVATIONS

- L'étude thérapeutique de la L. Dopa dans les syndromes Parkinsoniens des sujets de plus de 70 ans, réalisée dans le service de gériatrie, fait partie d'une étude coopérative de quatorze centres français de gériatrie, intéressant 107 malades, sous la coordination du Docteur H. Beck.

- Pour notre part, nous avons l'expérience de 17 observations de syndromes parkinsoniens, avec un recul thérapeutique minimum de cinq mois. Les buts de l'étude réalisée sont les suivants :

1° - Evaluer l'activité thérapeutique de la L. Dopa par la vitesse, l'amplitude et la constance de l'amélioration des signes cliniques de la maladie et des capacités fonctionnelles.

2° - Préciser le rôle de l'âge du malade et l'ancienneté de sa maladie sur le pronostic fonctionnel.

3° - Evaluer la fréquence avec laquelle les altérations associées à l'affection concourent à limiter les résultats thérapeutiques.

4° - Apprécier la tolérance de la L. Dopa, en fonction des antécédents pathologiques, observés avant le début du traitement.

- Un protocole d'étude pour l'appréciation de ces divers éléments a été mis au point pour tous les malades, comportant une observation initiale avant traitement, des feuilles de surveillance mensuelles, et des tableaux récapitulatifs des résultats.

ECHELLE D'INCAPACITE FONCTIONNELLE

(a remplir par l'infirmière ou un membre de l'entourage une fois par mois)

(mettre les chiffres appropriés dans les cases).

Nom du malade : Mr B..

Dose actuelle de L.DOPA par jour : 6 cp. Date : Après
1 mois

ARCHERIE : 3

impossibilité complète

se déplace à l'intérieur de la salle :

avec l'aide d'une personne

sans aide

sort à l'extérieur :

lentement, demi-tour difficile

normalement.

ABILLAGE : 3

requiert une assistance totale

assistance partielle :

pour mettre son pantalon ou ses souliers

pour lacer ses souliers ou se boutonner

aucune assistance :

lentement avec difficulté

normalement.

TOILETTE : 3

requiert une assistance totale

assistance partielle :

ne peut se peigner ou se raser

ne peut se baigner, mettre une cravate

aucune assistance :

lentement, avec difficulté

normalement

SSIN : reproduire les 2 figures suivantes :

ALIMENTATION : 3

0 ne peut s'alimenter seul

assistance partielle :

1 ne peut couper la viande

2 ne peut se servir à boire

aucune assistance :

3 lentement, avec difficulté

4 normalement

PAROLE : 3

0 ne peut se faire comprendre

1 articulation défectueuse, faiblesse de la voix, à peine compréhensible.

2 se fait bien comprendre, mais il existe un trouble dans le rythme, l'articulation des mots ou de la force de la voix.

4 normale.

ECRITURE : sur ces 2 lignes.

.....
.....

ACTIVITES MANUELLES : les citer.

.....
.....



FEUILLE RECAPITULATIVE DES RESULTATS DE LA L. DOPA

Service :

Evaluateur :

Patient : B

Date de la dernière évaluation : 29.5.71

Date du début du traitement : 15.10.70

1 TRAITEMENT	: Avant	: 1mois	: 2mois	: 3mois	: 4mois	: 5mois
Dose quotidienne de L.Dopa en comprimé à 0,50 g ou capsule	: 0	: 6	: 6	: 6	: 7	: 6

<u>ASSOCIATIONS THERAPEUTIQUES</u>	:	:	:	:	:	:
(indiquer par une croix si oui)	:	:	:	:	:	:
.... à antipark	:	:	:	:	:	:
.... à amantadine	:	:	:	:	:	:
.... antidépresseurs	:	:	:	:	:	:
(Surmontil, Tofranil, Anafranil, Laroxyl)	:	:	:	:	:	:
.... Tranquillisants	:	:	:	:	:	:
.... à autres (traitement des maladies associées)	:	:	:	:	:	:
Préciser lesquelles :	:	:	:	:	:	:
.....Primpéran.....	:	:	:	:	:	:
.....	:	:	:	:	:	:

<u>2 ETUDE DE L'EFFICACITE</u>	:	:	:	:	:	:
(Symptome absent = 0 maximum = 4)	:	:	:	:	:	:
tremblement	: 3	: 2	: 2	: 2	: 1	: 1
akinésie	: 3	: 2	: 1	: 1	: 0	: 0
rigidité	: 3	: 2	: 1	: 1	: 0	: 0

(0 = impossible, 4 = normal)	:	:	:	:	:	:
marche	: 3	: 3	: 3	: 3	: 3	: 3
habillage	: 3	: 3	: 3	: 3	: 4	: 4
toilette	: 3	: 3	: 3	: 3	: 4	: 4
alimentation	: 3	: 3	: 4	: 3	: 4	: 4
parole	: 3	: 3	: 3	: 3	: 4	: 4

ETUDE DE LA TOLERANCE EN FONCTION DE LA DUREE DU TRAITEMENT

3 <u>CLINIQUE</u>	: Avant	: 1mois:	2mois:	3mois:	4mois:	5mois:
gastro intestinal	: 0	: 0	: 1	: 1	: 0	: 0
Neurologique	: 0	: 1	: 1	: 0	: 0	: 0
psychiatrique	: 0	: 0	: 0	: 0	: 0	: 0
cardiovasculaire	: 0	: 0	: 0	: 0	: 0	: 0
autres x	: 0	: 0	: 0	: 0	: 0	: 0
	:	:	:	:	:	:

Inscrire dans ces colonnes la nature de l'intolérance par une croix si elle est présente.

Gastro-intestinale

anorexie
nausées
vomissements
trouble transit.
hémorragie
préciser si autres
+ céphalées

X
X

Neurologique

dyskinésie face
" " cou
" memb. sup.
" memb. inf.
" tronc
chute (sauf hypoTA)
Préciser si autres

Psychiatrique

état dépressif
tentative suicide
état confusionnel
état délirant
état d'agitation
préciser si autres

Cardiovasculaire

crises hypertens.
hypot. orthost.
Tachycardie
E.S. supraventri.
E.S. ventriculaire
Préciser si autres

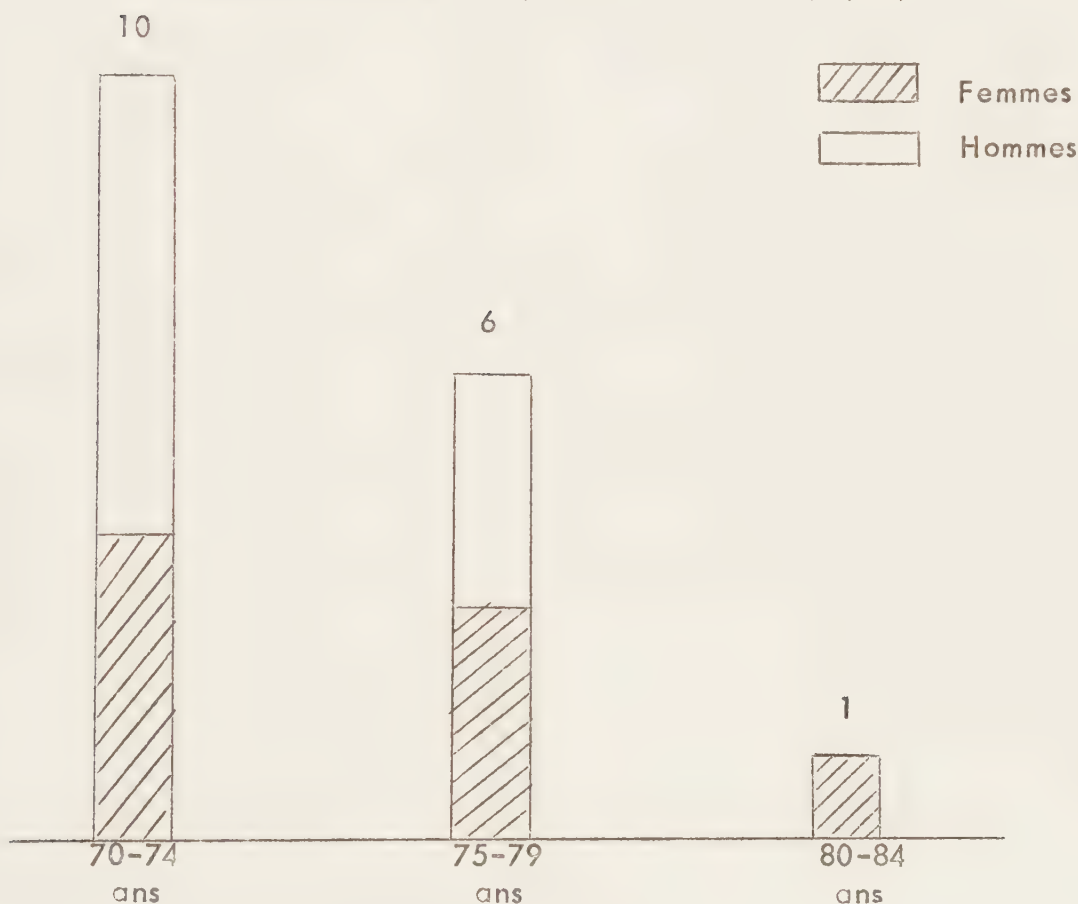
4 CAUSES D'ARRET (autre que intolérance vue plus haut).

mort du patient
efficacité nulle
incoopération du patient
transfert du patient
maladie intercurrente

1° METHODOLOGIE ET CONDUITE DU TRAITEMENT

1 - Méthodologie :

- Les malades sélectionnés par les services de gériatrie (chroniques A - Pr Agrégé FRESNEAU), de Neurologie (Pr Agrégé EMILE), de clinique médicale B (Pr FRESSINAUD) ont tous plus de 70 ans.
- Ont été éliminés les sujets présentant un déficit mental accentué qui n'aurait pas permis la collaboration nécessaire à l'évaluation des résultats et à la reprise de l'activité physique.



Répartition par âge et par sexe

des 17 observations

- L'observation initiale des malades a permis de connaître :

a - l'ancienneté du syndrome parkinsonien et le degré d'atteinte fonctionnelle avant traitement :

Tableau 1 -

	ANCIENNETE				TOTAL
	0- ans	5-9	10-14	15	
Vie autonome	1				1
Assistance Partielle	2	5	2	1	10
Assistance totale	2	1	2	1	6
TOTAL	5	6	4	2	17

b - les affections associées invalidantes et celles pouvant retentir sur la tolérance de la L. Dopa :

- rhumatismale,
- cardio-vasculaire,
- digestive,
- psychiatrique,
- neurologique,
- métabolique,

c - les traitements antérieurs éventuels :

- antiparkinsoniens de synthèse
- antidépresseurs
- rééducation motrice et kinésithérapie.

d - le contexte pathogénique :

- Parkinson idiopathique : 15 cas
- facteurs hérédo-familiaux : 1 cas (père et 1 soeur)
- traumatisme crânien ayant précédé le début des troubles : 1 cas.

- L'appréciation de l'efficacité du traitement a été effectuée mensuellement selon des critères qualitatifs standardisés appliqués à chaque symptôme : tremblement, akinésie, rigidité cotés de 0 (absence) à 4 (intensité extrême).

L'intérêt pratique pour le malade est fonction de la marche, l'habillement, la toilette, l'alimentation, la parole et l'écriture, cotés de 0 (acte impossible) à 4 (acte normal).

- La Tolérance a été surveillée quotidiennement afin d'adapter éventuellement la posologie. Cette surveillance a surtout porté sur les symptômes fonctionnels des principales intolérances connues, à savoir : gastro-intestinales, neurologiques, psychiatriques, et cardio-vasculaires. Tous les malades ont été hospitalisés au début de leur traitement.

2 - Conduite du Traitement

- En général, une posologie lentement progressive a été appliquée à partir d'une dose initiale de 0,50 g. par jour, en deux fois, prise au moment des repas.

- Dans quelques cas de sujets en bon état général présentant une atteinte importante, on a pu d'emblée adopter une posologie plus rapidement ascendante.

- Le traitement antérieur a été poursuivi dans tous les cas, au moins au début, un sevrage brutal pouvant être mal supporté par des sujets âgés et dénutris.

- Dans quelques cas on a associé des antidépresseurs tricycliques en présence de manifestations dépressives.

- Il n'a pas été utilisé d'inhibiteur de la décarboxylase.

2° RESULTATS

Les résultats ont été évalués mensuellement sur des critères d'efficacité et de tolérance de la L. DOPA.

1 - Etude de l'efficacité :

L'efficacité de la L. Dopa sur les éléments du syndrome parkinsonien et les possibilités fonctionnelles a été ostimée sur les 14 cas pour lesquels le traitement a été poursuivi pendant plus de cinq mois.

1° - Effet sur l'akinésie, l'hypertonie, le tremblement :

- La figure 1 montre que l'amélioration de l'akinésie et de l'hypertonie est plus rapide et plus importante que celle du tremblement. Les courbes se recoupent car le tremblement est, globalement, moins intense que les deux autres symptômes avant le début du traitement par la L. DOPA.

- Il faut noter que l'amélioration se poursuit régulièrement après les premiers mois, ce qui permet d'espérer un bon résultat d'ensemble, y compris sur le tremblement.

- Les figures 2 et 3 objectivent la vitesse d'amélioration en fonction de l'état initial. Elle est plus grande dans les formes sévères de la maladie. L'état résiduel au cinquième mois montre un niveau plus élevé pour le tremblement que pour l'akinésie et l'hypertonie.

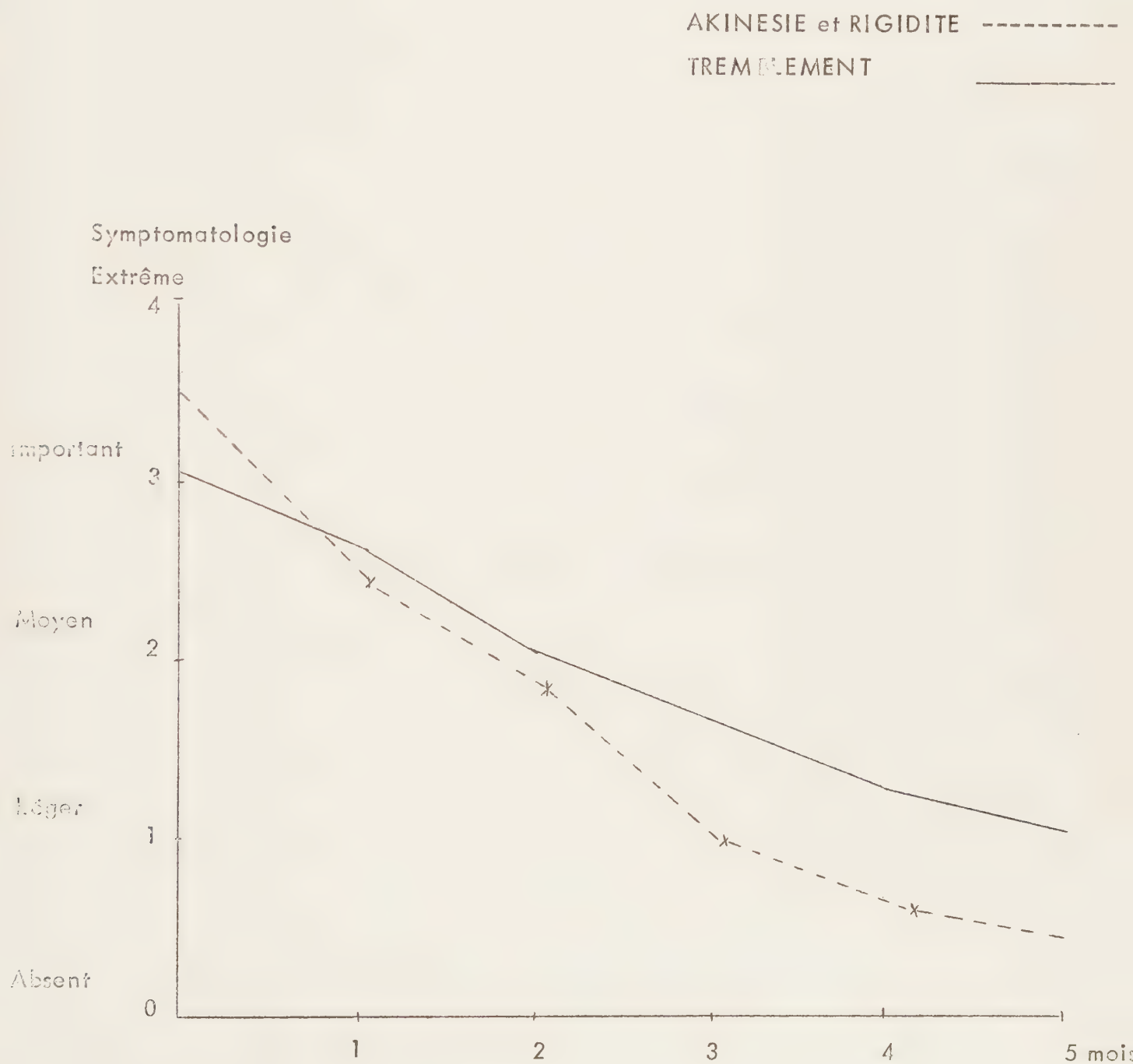
2° - Effets sur la marche et les capacités fonctionnelles :

Les tableaux 2 et 3 objectivent une nette amélioration de la marche et des capacités fonctionnelles. La marche sans aide, qui n'était possible que dans 2 cas sur 14 le devient dans 10 cas sur 14, après 5 mois de traitement. Un seul malade vivait de façon indépendante ; 11 le peuvent après le traitement.

- Il faut noter également que les malades ayant été peu améliorés par le traitement ont tous :

Soit des antécédents psychiatriques avec affaiblissement intellectuel, peu propices à une évaluation fonctionnelle correcte, soit un mauvais état général ou une autre cause d'invalidité associée.

FIG. 1 - Effet du traitement sur le syndrome Parkinsonien chez
14 malades traités pendant 5 mois (étude globale)



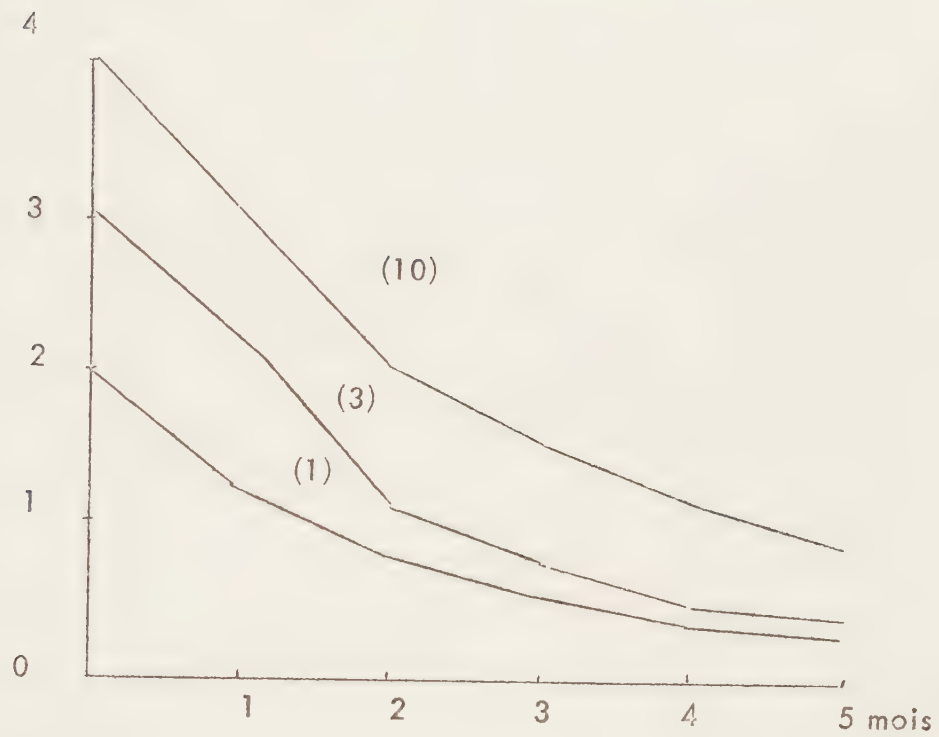


FIG. 3 - Tremblement, en fonction état initial

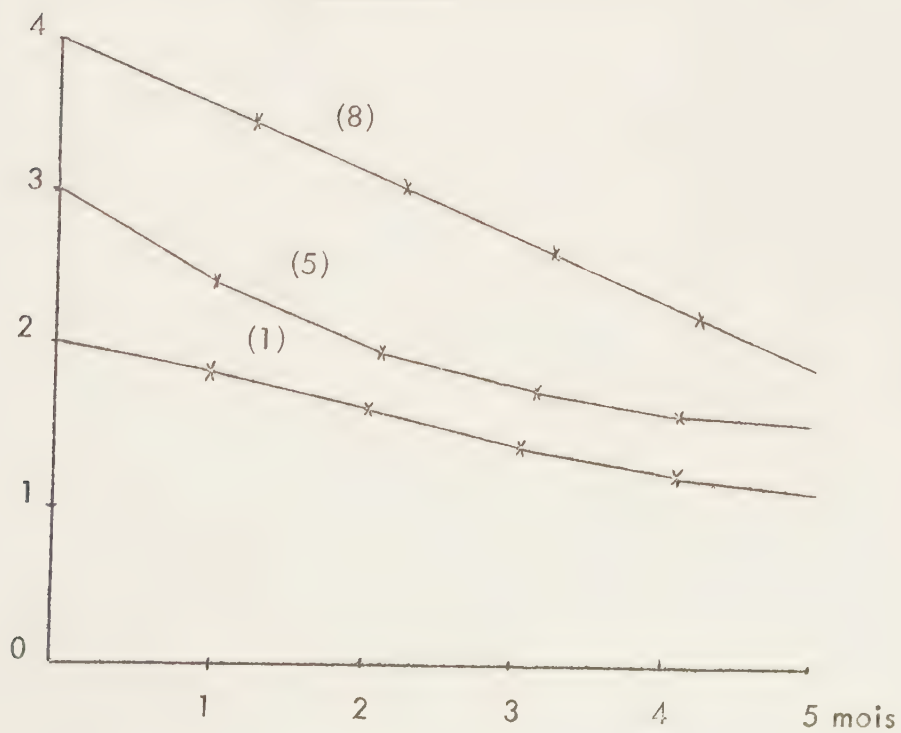


Tableau 2 - Effet de la L. DOPA sur la marche

	:	:
	:	:
	Avant	Après 5 mois
	Traitement	L. DOPA
	:	:
0 - marche impossible.....	3	0
	:	:
1 - quelques pas avec aide...	7	1
	:	:
2 - marche avec aide.....	2	3
	:	:
3 - marche seul, lentement...	2	8
	:	:
4 - marche normale.....	0	2
	:	:

Tableau 3 - Effet de la L. DOPA sur les capacités fonctionnelles

(toilette + habillage + alimentation)

	:	:
	:	:
	Avant	Après 5 mois
	:	:
	Traitement	L. DOPA
	:	:
0 - Activité nulle	5	0
	:	:
1 - dépendance forte	4	1
	:	:
2 - dépendance partielle	4	2
	:	:
3 - indépendance	1	9
	:	:
4 - activité normale	0	2
	:	:

2 - Etude de la Tolérance

L'étude de la tolérance présente quelques difficultés d'interprétation dans les cas de malades ayant eu des épisodes pathologiques identiques à ceux du traitement par la L. Dopa, mais antérieurs à celui-ci. Il en est ainsi de manifestations dépressives et de syndrômes d'hypotension orthostatique, observés dans plusieurs cas. Au contraire, les antécédents digestifs, tels que lithiase vésiculaire ou hernie hiatale, paraissent des facteurs favorisant une intolérance gastro-intestinale puisqu'elle cède avec la réduction ou l'arrêt du traitement.

- La gravité des effets secondaires est évaluée par la nécessité d'abaisser ou non la posologie.
- La totalité des observations a été analysée pour cette étude.

1° - Fréquence des Intolérances : (tableau 4)

- Dans notre étude, 13 malades sur 17 ont présentés des manifestations d'intolérance plus ou moins graves.

Deux malades ont eu une tolérance excellente à la L. DOPA. Deux autres ont dû suspendre la thérapeutique pour des raisons sans rapport avec elle.

- Les manifestations digestives sont les plus fréquentes et les plus graves. Elles entraînent deux fois un arrêt thérapeutique (dont l'un transitoire pour posologie mal adaptée) et quatre fois

une réduction de dose .

- Les troubles mentaux et les dyskinésies sont de fréquence égale (3 cas sur 13)

- Les troubles cardio-vasculaires sont assez fréquents dans notre étude (8 cas sur 13) mais il s'agit le plus souvent de troubles mineurs, ne nécessitant pas une réduction de la posologie .

L'hypotension orthostatique modérée, souvent retrouvée, est parfois antérieure au traitement, ce qui ne permet pas de conclure à la responsabilité formelle de la L. DOPA.

- Dans de nombreux cas, les troubles ont été multiples chez un même malade, ce qui explique le nombre élevé des intolérances (26 chez 13 malades).

- La réduction des doses a eu lieu presque toujours avant le 2^e mois . Les manifestations digestives ont été les plus précoces . Au contraire, les troubles mentaux apparaissent plutôt vers le 4^e ou 5^e mois . Assez fréquemment la tolérance s'améliore en cours de traitement si bien que les signes d'intolérance disparaissent en quelques semaines, sans modifications de dose .

- Les troubles digestifs (nausées, vomissements, pesanteurs épigastriques) ont été améliorés par l'ingestion préalable d'anti-émétiques .

- La fréquence assez faible des dyskinésies peut s'expliquer par la posologie modérée qui n'atteint jamais 4 g. par jour .

- Des effets secondaires à type de céphalées ont été observés dans deux cas de notre étude.

2° Posologie au cinquième mois :

La dose quotidienne moyenne de L. DOPA au cinquième mois du traitement est de :

- 3,1 g pour les malades n'ayant pas eu d'effet secondaire nécessitant une réduction de la posologie.
- 2 g pour les malades dont la posologie a été réduite pour intolérance.

Chez le seul malade ayant dû arrêter le traitement pour intolérance, la dose était de 1 g par jour seulement.

3° Les arrêts thérapeutiques (tableau 5)

Sur les 3 cas d'arrêt thérapeutique, 1 seul est imputable au traitement. Un malade est décédé subitement au 5^e jour du traitement alors que la posologie était encore très faible (1g par jour). Bien qu'il n'ait pas été possible de pratiquer un examen anatomopathologique, il semble que le décès ait été en rapport avec une étiologie très éloignée du Parkinson. (rupture d'anévrisme probable).

4° Influence des antécédents et de l'âge (tableau 6)

- Intolérance digestive : l'existence d'un antécédent digestif paraît augmenter le risque d'une intolérance (2 cas de hernie

hiatale dans notre étude sur les 11 cas de troubles digestifs).

- Troubles mentaux : dans les 4 cas de notre étude où il existait des antécédents psychiatriques, les troubles sont réapparus ou ont été accentués par le traitement à la L. DOPA. Ils paraissent surtout plus fréquents chez les malades les plus jeunes.
- Les troubles cardio-vasculaires sont, nous l'avons vu, plus fréquents et plus accentués chez les malades ayant des antécédents d'hypotension orthostatique.
- L'influence de l'âge n'apparaît pas de façon significative dans notre étude, de même que l'ancienneté du syndrome Parkinsonien.

Tableau 4 - Etude des Intolérances

INTOLERANCES	Arrêt du traitement	Réduction des doses	Troubles mineurs	TOTAL
Digestives.....	2	4	5	11
Neurologiques.....		2	1	3
Psychiatriques.....	1	1	2	4
Cardiovasculaires.		2	6	8
TOTAL.....	3	9	14	26

Tableau 5 -

Arrêt thérapeutique = 3 sur 17
I - Sans rapport avec le traitement :
- Mort subite = 1
- Coma neurologique = 1
II - En rapport avec le traitement :
- Vomissement - déshydratation
+ syndrome dépressif aggravé = 1 (dose 1g par jour)
III - + 1 cas d'arrêt transitoire au 1er mois
pour intolérance digestive ayant cédée à
une posologie plus modérée.

Tableau 6 - Corrélation entre Antécédents, Age et Effets Secondaires
(14 cas traités 5 mois + 1 cas d'arrêt par intolérance)

EFFETS SECONDAIRES	Antécédents		AGE		
	présents	absentes	70 - 74	75 - 79	80
<u>Digestifs</u>	présents	3	6	2	1
	absents	1	1		
<u>Psychiques</u>	présents	3	3	1	
	absents				
<u>Dyskinésies</u>	présentes		3	1	
	absentes				
<u>Cardio-vasculaires</u>	présents	1	2	1	
	absents				

3° DISCUSSION DES RESULTATS

- Le nombre relativement restreint des malades de notre étude incite à la prudence quant à l'interprétation de ses résultats. Aussi paraît-il intéressant de les comparer à ceux de l'étude globale du groupe coopératif de gériatres (Beck et coll.) ainsi qu'aux nombreuses expérimentations sans discrimination d'âge ni d'ancienneté de la maladie, dont l'analyse objective une certaine homogénéité dans la qualité des résultats observés.

- Nous obtenons un résultat d'ensemble favorable dans 72 % des cas, ce qui est équivalent à la plupart des publications (60 à 80-% selon les cas). Il n'existe pas de rapport direct entre l'efficacité et l'âge du patient (notre malade le plus âgé : 81 ans, obtient un résultat excellent). Par contre, il semble que les meilleurs résultats sont obtenus quand le début de la maladie est récent (tableau 7).

- La vitesse d'amélioration des éléments du syndrome parkinsonien est sensiblement égale quel que soit l'âge, après un début légèrement plus rapide chez les sujets les plus jeunes. Les résultats sont d'autant plus brillants que le Parkinsonien est plus akinéto-hypertonique que tremblant. Les gains fonctionnels sont comparables dans toutes les études, mais le niveau de départ étant plus faible chez les patients âgés, le résultat au cinquième

mois est inférieur ; Les affections associées sont donc en grande partie responsables de l'invalidité restante, plus importante chez le vieillard après un traitement de cinq mois.

- Il convient encore d'insister sur la nécessité de ne pas interrompre les traitements antérieurs par antiparkinsoniens de synthèse, sous peine d'entraîner un état de décompensation brutale avant que la L. DOPA agisse. Dans notre seul cas d'échec total (dû autant à l'inefficacité qu'à l'intolérance au produit) nous avons dû reprendre les antiparkinsoniens, après un arrêt sans doute prématuré.

- Les échecs (17 % dans notre étude) sont dus soit à l'intolérance à la L. DOPA souvent associées à l'inefficacité, soit à des causes indépendantes du traitement. Ils sont plus fréquents dans le groupe des personnes âgées que dans celui des sujets jeunes (9,5 %). Ceci est en rapport avec la gravité plus grande des intolérances survenant chez les malades en mauvais état général, fatigués et amaigris. Cet aspect est particulièrement net lorsqu'il s'agit d'une intolérance digestive ou psychique.

- La différence principale entre le traitement des personnes âgées et celui des malades de moins de 70 ans porte sur la posologie. Dans notre étude elle est en moyenne de 3,1 g. par jour

en l'absence d'intolérance majeure. Pour les sujets jeunes, elle est de 4,15 g par jour. En cas de réduction de posologie imposée par les effets secondaires, les doses s'équilibrent autour de 2 g par jour dans les deux groupes. Par ailleurs, la progression de la posologie au début du traitement, qui conditionne souvent les effets secondaires, doit être plus lente chez les sujets âgés et la surveillance plus attentive.

La nécessité de cette surveillance rend l'hospitalisation hautement souhaitable le premier mois, au moins pour les malades âgés ou atteints d'affections associées pouvant retentir sur la tolérance. Elle sera toutefois limitée car les personnes âgées s'adaptent difficilement au changement de milieu, particulièrement à l'hôpital.

Tableau 7 - Résultats globaux après 5 mois de traitement

Résultats	Nombre de cas	Age moyen des malades	ancienneté moyenne
efficacité + tolérance			
Excellent.....	5 (30%)	72 ans	5 ans
Bon.....	4 (24%)	74 ans	9 ans
Appréciable.....	3 (18%)	73 ans	10 ans
Médiocre.....	2 (11%)	73 ans	9 ans
Echec total Inefficacité -+ Intolérance.....	1 (6%)	71 ans	10 ans
Echec indépendant du traitement.....	2 (11%)	75 ans	

CONCLUSION

VII - CONCLUSION

- Le principal intérêt de la L. DOPA, en dehors de son efficacité supérieure à celle de tous les antiparkinsoniens classiques, est d'avoir apporté à une maladie de type dégénératif le plus souvent, un traitement qui n'est pas seulement symptomatique mais qui tend à combattre le dérèglement biologique fondamental.
- L'importance et la rapidité de l'amélioration par la L. Dopa paraissent indépendantes de l'âge. Elle est liée à la posologie et particulièrement à sa progression au cours du premier mois de traitement. D'autre part, l'amélioration est d'autant plus rapide que les troubles avant le traitement sont plus sévères.
- Le pronostic fonctionnel est lié aux maladies invalidantes associées qui limitent le bénéfice thérapeutique. Or ces maladies sont fréquentes chez les sujets âgés de plus de 70 ans (affections rhumatologiques, nutritionnelles, séquelles d'hémiplégie...).
- Les intolérances à la L. DOPA sont très fréquentes mais nécessitent rarement l'arrêt du traitement (5 à 15 % des cas). Elles peuvent être évitées par une posologie judicieusement adaptée, administrée au cours ou à la fin du repas. La posologie idéale au cinquième mois se situe entre 2,5 et 3 g par jour, chez les sujets de plus de 70 ans.
- Les indications thérapeutiques sont très larges car ni l'âge, ni même l'ancienneté des troubles ne sont des contre-indications.

Celles-ci sont liées au terrain et surtout aux éventuelles affections associées, plus qu'à la maladie parkinsonienne elle-même. Un gain fonctionnel, même limité par une autre cause d'invalidité, entraîne une amélioration appréciable de la vie sociale du malade. Cet aspect de la vie sociale et de la vie de relation est très important chez le sujet âgé, car il s'agit souvent de parkinsoniens anciens plus ou moins grabataires, représentant un fardeau pour leur entourage.

Les gestes élémentaires de la vie courante : se lever, se retourner dans le lit, faire sa toilette, marcher, représentent pour le malade une amélioration considérable.

- Le rôle du médecin est essentiel à plus d'un titre. C'est ainsi qu'il doit prévenir le patient, l'aider psychologiquement à passer la phase de début dominée par les effets secondaires, afin de ne pas le décourager et le faire patienter jusqu'à ce que tout le bénéfice qu'apporte le traitement par la L. DOPA apparaisse dans son ensemble.

BIBLIOGRAPHIE

VIII - BIBLIOGRAPHIE

1 - BARBEAU A. "L.DOPA therapy in Parkinson's disease : a critical review of nine years' experience"

Canad. méd. Ass. J. 101 791 - 800 (1969)

2 - BARRIE (Mme M.L.) "La linésithérapie de la maladie de Parkinson" Edit. Malaire S.A. (1970)

3 - BECK H. - HOLZER J. "Résultats thérapeutiques de la L. DOPA dans les syndromes parkinsoniens".

Colloque L. Dopa 21 Septembre 1970 - Paris Editions Roche.

4 - BESSUGES J.M. "Contribution à l'étude du traitement de la maladie de Parkinson par la L. Dopa (15 observations) Thèse Montpellier (1970).

5 - BOUDIN C. et coll. "Traitement des syndromes parkinsoniens par la L. Dopa à propos de 77 observations".

Revue neurologique (1970) tome 122 N° 2 88 à 102

6 - BUNNEY et coll. "L.Dopa in depressed Patients"

Lancet (1970) I, 7642.

7 - COTZIAS G.C. "L. Dopa for Parkinsonism"

New England J. Med (1969) 280 N° 7.

8 - COTZIAS G.C. "Modification of Parkinsonism chronic treatment with L. DOPA".

New England J. Med. (1968) 278

9 - ESCOUROLLE R., DE RECONDO J. et GRAY Mme F.

"Etude anatomo-pathologique des syndromes parkinsoniens"

IVè symposium Bel Air - Genève (1970).

10 - GODWIN AUSTEN R.B. et coll. "Effects of L. Dopa in Parkinson's disease"

Lancet (1969) 2 N° 7613.

11 - IZUMIK et coll. "Failed levodopa therapy in Striato nigral degeneration".

Lancet I 1355 (1971).

12 - JOURNAL OF NEURO-SURGERY (1966) vol. XXIV N° 1

13 - KEENAN "70 % d'amélioration par la L. Dopa chez 600 Parkinsoniens"

Tribune Médicale (1970) N° 3

14 - MAWDSLEY C. "Treatment of Parkinsonism with Laevo-dopa"

Brit. Medical J. (1970) N° 1 331-37.

15 - PARKES et coll. "Amantadine in the treatment of Parkinson's disease".

Lancet (1971) N° 7641.

16 - POIRIER L. J. et coll. "Essai sur les circuits neuronaux impliqués dans le tremblement postural et hypokinésie".

Revue neurologique (1969) 120, N° 1.

17 - REVUE DU PRATICIEN "Maladie de Parkinson" (1970) XX N° 32.

18 - SIGWALD J. et RAYMONDEAUD C. "Les mouvements anormaux observés au cours du traitement de la maladie de Parkinson par la L. Dopa".

Revue neurologique (1970) 122, N° 2.

19 - VOLLER G. W. "La L. Dopa dans la physio-pathologie du Parkinsonien".

Tribune médicale (1970) N° 3.

20 - YAHN M. D. "L. DOPA and Parkinsonism"

Philadelphia (1970) P. 5.

